

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.18.008

有氧运动对 2 型糖尿病大鼠肾组织 STAT3 及 VEGF 表达的影响 *

孙晓娟 冯武龙 侯娜 李娜 姜蔚丽

(咸阳师范学院体育学院 陕西 咸阳 712000)

摘要 目的: 研究有氧运动对 2 型糖尿病大鼠肾组织转录激活因子 3 (activators of transcription 3, STAT3) 及血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达的影响及其机制。**方法:** 健康雄性 SD 大鼠 55 只, 采用高糖高脂饲料喂养加腹腔注射低剂量链脲佐菌素(STZ)制作 2 型糖尿病大鼠模型。实验分为正常对照组, 糖尿病安静组和糖尿病运动组。糖尿病运动组大鼠进行 8 周的有氧运动, 其它两组不进行干预。检测血糖、24 h UA、BUN、Scr 的变化; 检测肾组织 VEGF、STAT3 和 STAT3 mRNA 的表达。**结果:** 与正常对照组相比, 糖尿病安静组大鼠血糖、24 h UA、BUN 和 Scr 均显著升高 ($P < 0.05$); 糖尿病运动组大鼠血糖、24 h UA、BUN 和 Scr 均较糖尿病安静组显著下降 ($P < 0.05$)。糖尿病安静组大鼠肾组织 VEGF、STAT3 和 STAT3 mRNA 的表达量分别为 (0.417 ± 0.121) 、 (0.527 ± 0.139) 和 (2.86 ± 0.32) , 均较正常对照组明显增加 ($P < 0.05$); 糖尿病运动组大鼠肾组织 VEGF、STAT3 和 STAT3 mRNA 的表达量分别为 (0.225 ± 0.076) 、 (0.298 ± 0.082) 和 (1.74 ± 0.25) , 均较糖尿病安静组明显减少 ($P < 0.05$)。**结论:** 有氧运动对糖尿病所致肾损伤有一定改善作用, 其保护机制可能与下调肾组织 STAT3 mRNA 的表达, 使 STAT3 和 VEGF 合成减少有关。

关键词: 2 型糖尿病; 有氧运动; 肾脏损伤; STAT3; VEGF

中图分类号: R-33; R587.1; R69; R455 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2018)18-3440-05

Effects of Aerobic Exercise on the Expression of STAT3 and VEGF in Kidney Tissue of Type 2 Diabetes Rats*

SUN Xiao-juan, FENG Wu-long, HOU Na, LI Na, JIANG Wei-li

(Department of Physical Education, Xianyang Normal University, Xianyang, Shaanxi, 712000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of aerobic exercise on STAT3 and VEGF in kidney tissue of type 2 diabetes rats and its mechanism. **Methods:** The model of type 2 diabetic rats was established through 55 SD rats fed high-fat diet together with intraperitoneal injecting after a low dose of STZ. The rats were randomly divided into normal control group, diabetic control group and diabetic exercise group. The diabetic exercise group was intervened of exercise for 8 weeks. We examined blood glucose concentrations, 24 h UA, BUN, Scr, and the expressions of VEGF, STAT3 and STAT3 mRNA in kidney tissue. **Results:** Compared with normal control group, the blood glucose concentrations, 24 h UA, BUN and Scr increased significantly in diabetic control group ($P < 0.05$). The blood glucose concentrations, 24 h UA, BUN and Scr decreased significantly in diabetic exercise group than in diabetic control group ($P < 0.05$). The expressions of VEGF, STAT3 and STAT3 mRNA in diabetic control group were (0.417 ± 0.121) , (0.527 ± 0.139) and (2.86 ± 0.32) respectively, and they were significantly higher than normal control group ($P < 0.05$); The expressions of VEGF, STAT3 and STAT3 mRNA in diabetic exercise group were (0.225 ± 0.076) , (0.298 ± 0.082) and (1.74 ± 0.25) respectively, and they were significantly lower than diabetic control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Aerobic exercise could protect renal injury in type 2 diabetes rats, which may be related to downregulate the expression of STAT3 mRNA, and decrease the synthesis of STAT3 and VEGF.

Key words: Type 2 diabetes; Aerobic exercise; Renal injury; STAT3; VEGF

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R587.1; R69; R455 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)18-3440-05

前言

2 型糖尿病引起的肾脏病变是以肾小球滤过屏障损伤为主要特征, 早期主要表现为水肿、蛋白尿和高血压, 晚期主要引起进展性肾小球硬化和肾小管间质纤维化, 是导致糖尿病患者死亡的重要原因^[1-4]。糖尿病肾脏损伤发病机制复杂, 是多因素综合作用的结果, 各种细胞因子和生长因子在其发病过程中起

重要作用^[5-7]。研究表明 Janus 激酶信号转导子 2 和转录激活因子 3 (Janus kinase signal transducers and activators of transcription, JAK2/STAT3) 信号通路是一条重要的信号通道, 介导多种细胞因子和生长因子的信号转导过程, 被认为在糖尿病肾脏损伤发生发展中起重要作用^[8,9]。有氧运动是 2 型糖尿病患者的康复方法之一, 具有抗氧化性、促进葡萄糖吸收、增强胰岛素敏感性和减少蛋白尿的排泄等作用^[10-12]。运动减轻糖尿病肾脏损伤

* 基金项目: 陕西省教育厅科学研究计划项目 (16JK1830); 2016 国家级大学生创新创业训练计划资助项目 (201610722029)

作者简介: 孙晓娟 (1973-), 副教授, 博士, 主要研究方向: 运动与肾脏形态和机能, 电话: 15991039053, E-mail: 565489181@qq.com

(收稿日期: 2018-05-06 接受日期: 2018-06-30)

的机制是否与 JAK2/STAT3 信号通路有关,目前尚未见报道。本实验通过观察有氧运动对 2 型糖尿病大鼠肾脏组织 VEGF、STAT3 和 STAT3 mRNA 表达的影响,探讨有氧运动调节糖尿病大鼠肾损伤的作用机制。

1 材料和方法

1.1 糖尿病大鼠模型的建立与分组

健康雄性 SD 大鼠 55 只,体质量 140-170 g,第四军医大学实验动物中心。55 只 SD 大鼠经适应性喂养 1 周后,随机分成正常对照组(15 只)和糖尿病造模组(40 只)。正常对照组喂普通饲料,造模组喂以高脂高糖饲料(普通饲料 66.5%、胆固醇 2.5%、蔗糖 20%、猪油 10%和胆酸盐 1%)。5 周后,造模组过夜禁食 12 h,单次腹腔注射 STZ(35 mg/kg·bw)。注射 1 周后,经尾静脉采血检测血糖,随机血糖 ≥ 16.7 mmol/L 列为暂成模大鼠。大鼠稳定 1 周后,复测血糖,随机血糖 ≥ 16.7 mmol/L 为建模成功。将 32 只建模成功的糖尿病大鼠随机分为糖尿病对照组和糖尿病运动组,各 16 只。

1.2 运动方案

运动方案参照翁锡全等^[13]报道的跑台训练方法。糖尿病运动组大鼠经 3 天的跑台适应性训练后,进行 8 周递增负荷的中等强度有氧运动。第 1 周跑速为 15 m/min,持续 30 min;第 2 周跑速是 15 m/min,运动时间延长至 60 min;第 3 周跑速增加到 20 m/min,持续 60 min;第 4 周开始以 20 m/min 恒定速度进行训练。每次运动时间为 60 min,每周运动 6 d,共持续 8 周。

1.3 生化指标测定

血糖、BUN、Scr 采用自动生化分析仪测定;24 h UA 采用酶联免疫法(ELISA 法)测定。实验按照各试剂盒说明书进行操作。

1.4 实时荧光定量 PCR(RT-PCR)分析肾脏 STAT3 mRNA 表达

采用 Trizol 试剂盒抽提大鼠肾脏的 mRNA 后,进行逆转录合成 cDNA,采用 PCR 扩增肾脏 STAT3 基因及内参 β -actin 基因水平。反应程序:94℃预变性 4 min,94℃变性 30 s,55℃退火 20 s,72℃延伸 25 s,55℃退火 25 s,72℃延伸 30 s,35 个循环。计算机分析获得荧光强度值(CT 值),每个样本重复 3 次,以 β -actin 基因为内参。基因相对表达量以 $2^{-\Delta\Delta C_T}$ 值计算分析。

表 1 STAT3 mRNA 和 β -actin mRNA 的引物序列

Table 1 Primer sequences of STAT3 mRNA and β -actin mRNA

Gena Name	Primer Sequences(5'-3')	Segments(bp)
STAT3	Forward: 5'GGCACCTTGATTGAGAGTTC3'	142
	Reverse: 5'CGAAGGTTGTGCTGATAGAGG3'	
β -actin	Forward: 5'GCAUAGCCUGAUACCCAUCGA3'	420
	Reverse: 5'CGUAGAGAUVGUAUACGAGCG3'	

1.5 免疫组织化学方法检测肾脏 STAT3 和 VEGF 的表达

石蜡切片 1.5 μ m,切片脱蜡至水;流水洗切片 5 min;3% H_2O_2 去离子水孵育 10 min;复合消化液消化切片 10 min;加一抗(1:200,兔抗人 STAT3 抗体;1:300,兔抗人 VEGF 抗体),4℃孵育 24 h;滴加 HRP 标记的二抗(羊抗兔 IgG),37℃孵育 15 min;DAB 显色;脱水,透明,封固。各组随机选取切片 5 张,每张切片随机选择 5 个视野照片(400 $\times$)进行测定,取平均值,分别测定肾脏组织 STAT3 和 VEGF 免疫反应阳性表达的积分吸光度(A)。

1.6 Western blot 法检测肾脏 STAT3 和 VEGF 的表达

称取部分肾脏组织加入 300 μ L 预冷的蛋白质抽提试剂,冰上匀浆。裂解 30 min 后,4℃12000 r/min 离心 15 min,收集上清液。取上清液经 SDS-PAGE 电泳后转膜至 PVDF 膜,5%的 BSA 溶液封闭 1.5 h,加入 STAT3 一抗(1:1000)、VEGF 一抗(1:1000),4℃孵育过夜,洗膜后加入 HRP 标记的二级抗体,室温孵育 1.5 h,洗膜后加 ECL 显影成像。用 Image J 软件对蛋白条带进行定量分析。

1.7 统计学分析

实验数据采用 SPSS 17.0 统计软件处理,所有数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析法, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 大鼠一般状况

正常对照组大鼠精神状况良好,动作灵活,反应灵敏、皮毛光泽度好。糖尿病安静组大鼠表现为明显多饮、多尿、精神萎靡,反应迟钝,动作迟缓,毛竖且无光泽。与糖尿病安静组相比,糖尿病运动组大鼠精神状况较好,动作自如,饮食饮水量及多尿症状均有不同程度的改善。

2.2 各组大鼠血糖浓度的变化

糖尿病安静组大鼠血糖含量为 24.86 ± 2.08 mmol/L,较正常对照组明显升高($P < 0.05$);经 8 周有氧运动后,糖尿病运动组大鼠血糖含量为 21.47 ± 1.64 mmol/L,较糖尿病安静组明显降低($P < 0.05$)(表 1)。

2.3 各组大鼠 24 h UA、BUN、Scr 的变化

糖尿病安静组大鼠 24 h UA、BUN 和 Scr 的含量分别为(50.69 ± 4.15 mg)、(17.65 ± 2.43 mmol/L)和(104.38 ± 4.58 μ mol/L),均较正常对照组明显升高($P < 0.05$);经 8 周有氧运动后,糖尿病运动组大鼠 24 h UA、BUN 和 Scr 的含量分别为(43.62 ± 4.36 mg)、(11.83 ± 1.74 mmol/L)和(75.24 ± 3.29 μ mol/L),均较糖尿病安静组明显降低($P < 0.05$)(表 2)。

2.4 肾脏 STAT3 mRNA 表达的变化

糖尿病安静组肾脏 STAT3 mRNA 相对表达量为 2.86 ± 0.32 ,较正常对照组明显上调($P < 0.05$);经 8 周有氧运动后,糖尿病运动组肾脏 STAT3 mRNA 相对表达量为 1.74 ± 0.25 ,较

糖尿病安静组明显下调($P<0.05$)(表 3)。

表 2 各组大鼠血糖、24 h UA、BUN、Scr 的变化

Table 2 Changes of blood glucose, 24 h UA, BUN, Scr in three groups

Groups	Blood Glucose (mmol/L)	24 h UA (mg)	BUN (mmol/L)	Scr (μ mol/L)
Normal Control Group	6.76 $\pm$ 0.53	11.28 $\pm$ 1.63	6.92 $\pm$ 1.21	30.29 $\pm$ 2.47
Diabetic Control Group	24.86 $\pm$ 2.08*	50.69 $\pm$ 4.15*	17.65 $\pm$ 2.43*	104.38 $\pm$ 4.58*
Diabetic Exercise Group	21.47 $\pm$ 1.64*#	43.62 $\pm$ 4.36*#	11.83 $\pm$ 1.74*#	75.24 $\pm$ 3.29*#

Note: compared with normal control group, * $P<0.05$; compared with diabetic control group, # $P<0.05$.

表 3 各组大鼠肾脏 STAT3 mRNA 表达的变化

Table 3 Expression change of STAT3 mRNA in kidney

Groups	STAT3 mRNA Expression
Normal Control Group	0.83 $\pm$ 0.14
Diabetic Control Group	2.86 $\pm$ 0.32*
Diabetic Exercise Group	1.74 $\pm$ 0.25*#

Note: compared with normal control group, * $P<0.05$; compared with diabetic control group, # $P<0.05$.

2.5 肾组织 STAT3 免疫组织化学观察

正常对照组肾脏组织 STAT3 免疫反应阳性表达主要分布在肾小管上皮细胞,染色呈棕黄色(图 1-A);糖尿病安静组肾

组织 STAT3 免疫反应阳性表达较正常对照组明显增强,可见大量的棕黄色免疫反应阳性细胞分布于肾小管(图 1-B);糖尿病运动组肾组织 STAT3 免疫反应阳性表达较糖尿病安静组明显减少,可见棕黄色免疫反应阳性细胞散在的分布于肾小管(图 1-C)。

2.6 肾组织 VEGF 免疫组织化学观察

正常对照组可见肾组织 VEGF 免疫反应阳性表达主要分布于肾小管上皮细胞的细胞浆,阳性表达呈棕黄色(图 2-A);糖尿病安静组肾组织 VEGF 免疫反应增强,可见肾小管上皮细胞分布有较多的棕黄色阳性反应(图 2-B);糖尿病运动组肾组织 VEGF 免疫反应明显减弱,可见上皮细胞分布有少量的棕黄色阳性反应(图 2-C)。

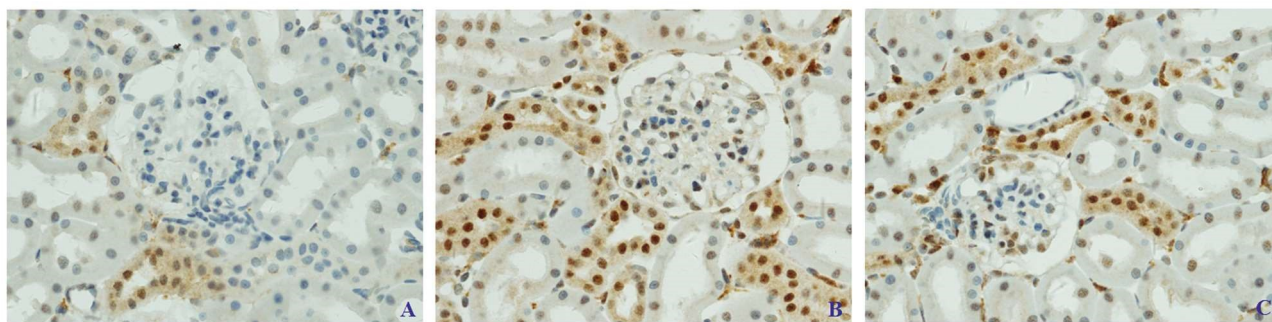


图 1 各组大鼠肾组织 STAT3 表达水平变化($\times 400$)

注:A:正常对照组;B:糖尿病安静组;C:糖尿病运动组

Fig.1 Result of STAT3 immunoreactivity in kidney ($\times 400$)

Note: A: Normal control group; B: Diabetic control group; C: Diabetic exercise group.

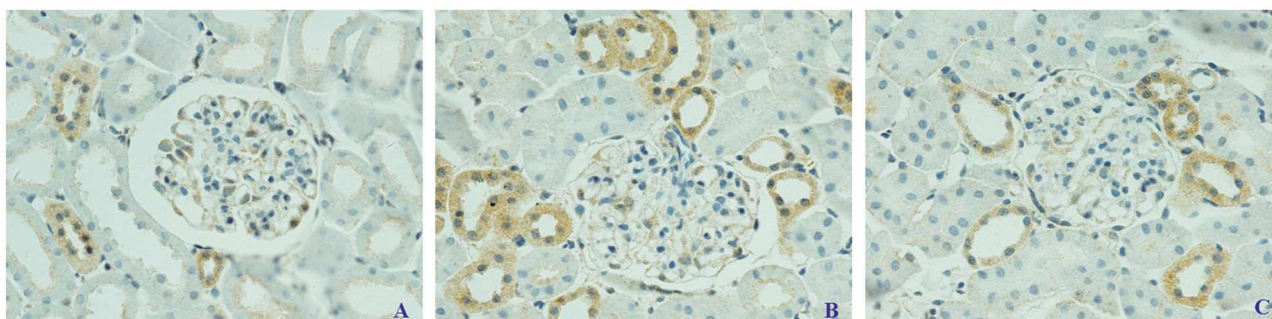


图 2 各组大鼠肾组织 VEGF 表达水平变化($\times 400$)

注:A:正常对照组;B:糖尿病安静组;C:糖尿病运动组

Fig. 2 Result of VEGF immunoreactivity in kidney ($\times 400$)

Note: A: Normal control group; B: Diabetic control group; C: Diabetic exercise group.

2.7 肾组织 STAT3 和 VEGF Western blot 检测结果

Western blot 检测结果显示,糖尿病安静组肾组织 STAT3

和 VEGF 蛋白相对表达量分别为 (0.527 ± 0.139) 和 (0.417 ± 0.121),均较正常对照组明显增加($P<0.05$);经 8 周有氧运动

后,糖尿病运动组肾脏组织 STAT3 和 VEGF 蛋白相对表达量分别为 (0.298 ± 0.082) 和 (0.225 ± 0.076) ,均较糖尿病安静组明显降低($P < 0.05$)(图 3、表 4)。

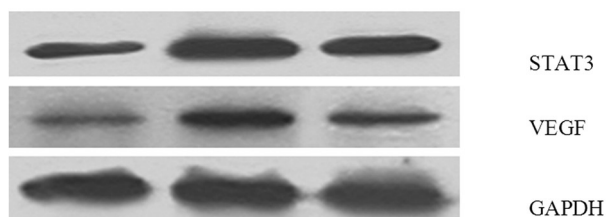


图 3 各组大鼠肾脏 STAT3 和 VEGF 表达的变化

Fig.3 Expressions change of STAT3 and VEGF in kidney

Normal Control Group Diabetic Control Group Diabetic Exercise Group

表 4 各组大鼠肾脏 STAT3 和 VEGF 表达的变化

Table 4 Expression changes of STAT3 and VEGF in kidney

Groups	STAT3	VEGF
Normal Control Group	0.142 $\pm$ 0.054	0.106 $\pm$ 0.048
Diabetic Control Group	0.527 $\pm$ 0.139*	0.417 $\pm$ 0.121*
Diabetic Exercise Group	0.298 $\pm$ 0.082**	0.225 $\pm$ 0.076**

Note: compared with normal control group, * $P < 0.05$; compared with diabetic control group, ** $P < 0.05$.

JAK/STAT 信号通路的活化,下调 α -SMA 和 FN 的表达,延缓了糖尿病肾病的进展。有学者还发现^[21],白芍总苷对糖尿病大鼠肾脏具有明显的保护作用,可明显降低肾组织 JAK2、STAT3 与 TGF- β 1 蛋白表达,显著减少 IV 型胶原过度表达,提示其肾脏保护机制可能部分通过影响 JAK2/STAT3 信号通路实现。

本研究采用高糖高脂膳食喂养结合腹腔注射低剂量 STZ 诱发大鼠糖尿病肾脏损伤模型,研究有氧运动对糖尿病大鼠肾脏 STAT3 mRNA 和 STAT3 蛋白表达的影响,结果显示,糖尿病安静组大鼠血糖、24 h UA、BUN 和 Scr 较正常对照组明显升高,肾脏组织 STAT3 mRNA 和 STAT3 蛋白的表达较正常对照组明显增强。经 8 周有氧运动干预后,糖尿病运动组大鼠血糖、24 h UA、BUN 和 Scr 明显降低,肾脏组织 STAT3 mRNA 和 STAT3 蛋白的表达均明显减少。提示 8 周有氧运动通过下调肾脏组织 STAT3 mRNA 表达,减少 STAT3 蛋白的合成,从而使糖尿病肾损伤的程度减轻,对肾脏损伤有一定保护作用。

目前研究发现激活的 JAK2/STAT3 信号通路可调控血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达。VEGF 是一种作用于血管内皮细胞的特定细胞因子,具有使微血管通透性增加,促进血管内皮细胞的增殖等作用^[22,23]。生长因子和细胞因子等与相应的受体结合,二聚化或寡聚化的受体使 JAK2 激酶磷酸化,活化的 JAK2 和胞浆内的 STAT3 结合使其激活,活化的 STAT3 转位到细胞核内,结合到位于 -914~905 bp 的 VEGF 转录起始位点,使得 VEGF 基因表达上调,促进 VEGF 的分泌^[24,25]。VEGF 作用于肾小球血管内皮细胞和系膜细胞,引起肾小球血管通透性增强,肾小球滤过膜损伤,致使血浆中的细胞因子、单核因子和生长因子等从血浆中滤出,对肾小球造成损伤,促使蛋白尿的生成和肾小球增殖肥大的形成^[26,27]。刘明等^[28]建立糖尿病大鼠肾损伤模型,研究氯沙坦钾对糖尿病大鼠肾组织 JAK2、STAT3 及 VEGF 表达的影响,结果表明氯

3 讨论

糖尿病肾病是糖尿病危害最大的慢性并发症,严重危及人类健康,其发病机制尚未完全阐明,近年来炎症反应和氧化应激在其发病机制中的作用越来越受到重视^[14,15]。JAK2/STAT3 信号通路是细胞因子和生长因子信号转导的重要通路之一,广泛参与细胞的应激、生长、凋亡、增殖及分化的调控,在糖尿病肾脏损伤过程中发挥了重要作用^[16,17]。其中 STAT3 作为该信号通路的重要成员,经 JAK2 激酶激活后,把细胞外信号与细胞内基因表达调控直接联系起来而发挥调控作用^[18,19]。丁武杰等^[20]研究益肾胶囊对糖尿病肾病大鼠肾组织 JAK/STAT 信号通路的影响,发现益肾胶囊可能通过抑制糖尿病肾病大鼠肾组织

沙坦钾可能通过调控 JAK2/STAT3 信号通路,减少 VEGF 的表达,减轻肾脏病理损伤。

本实验结果表明糖尿病安静组大鼠肾脏组织 STAT3 mRNA 和 STAT3 蛋白的表达增强,同时伴有 VEGF 表达上调。经 8 周有氧运动干预后,糖尿病运动组肾脏组织 STAT3 mRNA、STAT3 蛋白和 VEGF 的表达均明显减少。提示有氧运动可能通过调控 STAT3 mRNA、STAT3 蛋白和 VEGF 蛋白的表达,从而发挥肾脏保护作用。

综上所述,8 周有氧运动可以有效降低糖尿病大鼠血糖、24 h 尿蛋白定量、尿素氮和肌酐含量,而改善糖尿病大鼠的肾脏损伤。其保护作用机制可能与下调肾脏组织 STAT3 mRNA 的表达,使 STAT3 和 VEGF 合成减少有关,具体机制有待进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Tuttle KR. Linking metabolism and immunology: diabetic nephropathy is an inflammatory disease [J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16: 1537-1538
- [2] Eleftheriadis T, Antoniadi G, Pissas G, et al. The renal endothelium in diabetic nephropathy[J]. Ren Fail, 2013, 35(4): 592-599
- [3] Olatunji OJ, Chen H, Zhou Y. Lycium chinense leaves extract ameliorates diabetic nephropathy by suppressing hyperglycemia mediated renal oxidative stress and inflammation [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 102: 1145-1151
- [4] Ding T, Wang S, Zhang X, et al. Kidney protection effects of dihydroquercetin on diabetic nephropathy through suppressing ROS and NLRP3 inflammasome[J]. Phytomedicine, 2018, 41: 45-53
- [5] 赵大鹏,隋艳波,栗仲秋,等.糖尿病肾病发病机制的研究进展[J].中国医药导报, 2012, 9(36): 47-48
- Zhao Da-peng, Sui Yan-bo, Luan Zhong-qiu, et al. Advance research on the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. China Medical Her-

- ald, 2012, 9(36): 47-48
- [6] Chen K H, Hung C C, Hsu H H, et al. Resveratrol ameliorates early diabetic nephropathy associated with suppression of augmented TGF- β /smad and ERK1/2 signaling in streptozotocin -induced diabetic rats[J]. Chem Biol Interact, 2011, 190(1): 45-53
- [7] Jackson S, le Roux CW, Docherty NG. Bariatric surgery and microvascular complications of type 2 diabetes mellitus [J]. Curr Atheroscler Rep, 2014, 16(11): 453
- [8] 王金晶, 方敬爱, 张晓东, 等. 藕节对糖尿病肾病大鼠肾组织 JAK2/STAT3 及凋亡因子表达的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 7(5): 385-388
Wang Jin-jing, Fang Jing-ai, Zhang Xiao-dong, et al. Effect of Rhizoma Nelumbinis on JAK2 /STAT3 and Apoptosis Factors in Diabetic Nephropathy Rats [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology, 2014, 7(5): 385-388
- [9] Sheng M, Huang Z, Pan L, et al. SOCS2 exacerbates myocardial injury induced by ischemia/reperfusion in diabetic mice and H9c2 cells through inhibiting the JAK-STAT-IGF-1 pathway [J]. Life Sci, 2017, 188: 101-109
- [10] 习雪峰, 侯改霞, 刘倩倩, 等. 运动训练和表没食子儿茶素没食子酸酯对 2 型糖尿病大鼠肾脏 TLR4 炎性因子表达的作用研究 [J]. 西安体育学院学报, 2016, 33(6): 726-731
Xi Xue-feng, Hou Gai-xia, Liu Qian-qian, et al. Effect of Exercise Training and Egcg in Type 2 Diabetic Rat Kidney Tlr4 Expression of Inflammatory Cytokines [J]. Journal of XI'AN Physical Education University, 2016, 33(6): 726-731
- [11] Lancaster GI, Febbraio MA. The immunomodulating role of exercise in metabolic disease[J]. Trends Immunol, 2014, 35: 262-269
- [12] Hatice K, Sunay S, Nilay E. The effects of regular aerobic exercise on renal functions in streptozotocin induced diabetic rats [J]. Journal of Sports Science and Medicine, 2010, 9: 294-299
- [13] 翁锡全, 徐国琴, 林文强, 等. 不同运动强度对糖尿病大鼠血清骨代谢生化指标的影响[J]. 中国运动医学杂志, 2009, 28(5): 522-525
Weng Xi-quan, Xu Guo-qin, Lin Wen-tao, et al. Effects of treadmill exercise with different intensities on serum bone metabolic biochemical indicators of rats with diabetes mellitus [J]. Chinese Journal of Sports Medicine, 2009, 28(5): 522-525
- [14] 滑先东, 王海颖. 复方鱼腥草改善 db/db 小鼠肾损伤及其机制研究 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(9): 1041-1046
Hua Xian-dong, Wang Hai-ying. Compound houttuynia improves db /db mouse kidney injury and the possible mechanism [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2015, 24(9): 1041-1046
- [15] Kumar A, Mittal R. Mapping Txnip: Key connexions in progression of diabetic nephropathy[J]. Pharmacol Rep, 2017, 70(3): 614-622
- [16] Chen M, Lv H, Gan J, et al. Tang Wang Ming Mu Granule Attenuates Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Rats[J]. Front Physiol, 2017, 19(8): 1065
- [17] Liu Q, Xing L, Wang L, et al. Therapeutic effects of suppressors of cytokine signaling in diabetic nephropathy[J]. J Histochem Cytochem, 2014, 62(2): 119-128
- [18] Bhattacharjee N, Barma S, Konwar N, et al. Mechanistic insight of diabetic nephropathy and its pharmacotherapeutic targets: An update [J]. Eur J Pharmacol, 2016, 791: 8-24
- [19] Ji ZZ, Xu YC. Melatonin protects podocytes from angiotensin II-induced injury in an in vitro diabetic nephropathy model [J]. Mol Med Rep, 2016, 14(1): 920-926
- [20] 丁武杰, 方敬爱, 孙艳艳, 等. 益肾胶囊对糖尿病肾病大鼠肾组织 JAK/STAT 信号通路及 α -SMA, FN 的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(6): 474-487
Ding Wu-jie, Fang Jing-ai, Sun Yan-yan, et al. Effect of Yishen Capsule on JAK/STAT Signaling Pathway α -SMA, FN Expression in Rats with Diabetic Nephropathy [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology, 2013, 14(6): 474-487
- [21] 苏静, 吴永贵, 张晶晶, 等. 白芍总苷对糖尿病大鼠肾组织 JAK/STAT 信号通路的调节作用[J]. 中国现代医学杂志, 2009, 19(3): 362-366
Su Jing, Wu Yong-gui, Zhang Jing-jing, et al. Effect of toSal glucosides of paeony on activation of JAK/STAT pathway in the kidney from diabetic rat[J]. China Journal of Modern Medicine, 2009, 19(3): 362-366
- [22] Akihiro Tojo, Satoshi Kinugasa. Mechanisms of glomerular albumin filtration and tubular reabsorption [J]. International Journal of Nephrology, 2012, 8(2): 1-9
- [23] 李慧, 钱毅, 薛耀明, 等. 血管内皮生长因子和内皮抑素与 2 型糖尿病肾病的关系[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(11): 1764-1767
Li Hui, Qian Yi, Xue Yao-ming, et al. The relationship between vascular endothelial growth factor, endostatin and type 2 diabetic nephropathy [J]. The Journal of Practical Medicine, 2014, 30(11): 1764-1767
- [24] Yokoqami K, Yamashita S, Takeshina H. Hypoxia-induced decreased in SOCS3 increased STAT3 activation and up regulate VEGF gene expression[J]. Bran Tumor Pathol, 2013, 30(3): 135-143
- [25] Shi Y, Zhang Y, Wang C, et al. Suppressor of cytokine signaling-1 reduces high glucose-induced TGF- β 1 and fibronectin synthesis in human mesangial cells[J]. FEBS Lett, 2008, 582(23-24): 3484-3488
- [26] 朱洪竹, 肖国强, 朱梅菊, 等. 有氧运动对 2 型糖尿病大鼠肾脏 VEGF-A 及 VEGFR2 蛋白表达的影响 [J]. 上海体育学院学报, 2015, 39(6): 61-67
Zhu Hong-zhu, Xiao Guo-qiang, Zhu Mei-ju, et al. Influence of Aerobic Exercise on the Protein Activity of VEGF-A and VEGFR2 for Type 2 Diabetes Rats [J]. Journal of Shanghai University of Sport, 2015, 39(6): 61-67
- [27] Shi GJ, Shi GR, Zhou JY, et al. Involvement of growth factors in diabetes mellitus and its complications: A general review [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 101: 510-527
- [28] 刘明, 张晓东, 方敬爱, 等. 氯沙坦钾对糖尿病肾病大鼠肾组织 p-JAK2, p-STAT3 及 VEGF 表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(8): 669-671
Liu Ming, Zhang Xiao-dong, Fang Jing-ai, et al. Effect of Losartan Potassium on p-JAK2, p-STAT3 and VEGF of Renal Tissue in the Diabetic Nephropathy Rats [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology, 2014, 15(8): 669-671